

LE RÔLE DU DIRECTEUR D'ÉTUDE DANS L'ÉVALUATION DE L'INNOCUITÉ DES MÉDICAMENTS

STUDY DIRECTOR'S ROLE IN DRUG SAFETY ASSESSMENT

Par Marie-Françoise HUBERT ⁽¹⁾

(communication présentée le 8 novembre 2007)

RÉSUMÉ

L'évaluation de l'innocuité des médicaments se base sur des études précliniques réglementaires de toxicologie. Le texte des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) définit le rôle du Directeur d'Etude (DE). Le DE intervient dans les aspects scientifiques, administratifs et réglementaires de l'étude en coordonnant les contributions de la Direction, du personnel scientifique/technique et du programme d'Assurance Qualité. Du point de vue scientifique, le DE est responsable du plan d'étude, du recueil des données, de leur analyse et de l'établissement du rapport. Il est le point unique du contrôle de la partie scientifique de l'étude et en assume la responsabilité finale. Du point de vue administratif, il sollicite et coordonne les ressources dont il a besoin, telles que le personnel, les équipements et les installations, et veille à ce qu'elles soient adéquates et disponibles pour son étude. Du point de vue réglementaire, le DE doit veiller à ce que l'étude soit réalisée conformément aux Principes des BPL.

Mots-clés : Directeur d'Etude, préclinique, toxicologie, rôle, BPL.

SUMMARY

The assessment of drug safety is based on regulatory toxicology preclinical studies. The role of the Study Director (SD) is well defined by the principles of Good Laboratory Practices (GLP). The SD oversees the scientific, administrative, and regulatory aspects of the study, by coordinating the contributions of the administrative staff, the scientific/technical staff, and the Quality Assurance unit. On the scientific side, the SD is responsible for the study design and oversees data collection, analysis, and reporting. He represents the single point of study control with ultimate responsibility for the overall scientific conduct of the study. On the administrative side, the SD applies for and coordinates resources needed for the study, such as personnel, equipment, and facilities. Finally, the SD is also responsible for the compliance of the study with the principles of GLP.

Key-words : Study Director, preclinical, toxicology, role, GLP.

(1) DVM, PhD, Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret, Route de Marsat, Riom, 63963 Clermont-Ferrand, France.

INTRODUCTION

La mise sur le marché d'un nouveau médicament est un processus long et onéreux pour les laboratoires pharmaceutiques. Sur environ 10 000 molécules étudiées par an, une seule obtiendra l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). La recherche coûte donc cher aux laboratoires qui y investissent de 10 à 20 % de leur chiffre d'affaires. Elle débute avec l'exploitation systématique, appelée « screening » et conduit à l'établissement de projets. Par la suite, les études précliniques de pharmacodynamie, avec la détermination de doses efficaces (pharmacologie) et de cinétiques d'absorption (pharmacocinétique) sur modèles expérimentaux, précèdent celles de toxicologie qui, progressivement, vont permettre les études chez l'homme. La toxicologie (ou évaluation de l'innocuité des médicaments) est donc l'ultime étape autorisant les premiers essais cliniques, ce qui souligne l'importance du rôle du Directeur d'Etude (DE) en recherche pharmaceutique préclinique.

ÉVALUATION DE L'INNOCUITÉ DES MÉDICAMENTS ET CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE

Les études précliniques

Sous la responsabilité du DE, les études précliniques de toxicologie réalisées *in vitro* et *in vivo* évaluent, dans un cadre réglementaire, les risques de mutagenèse et de toxicité [toxicologie générale (études aiguës subaiguës, subchroniques et chroniques) et cancérogenèse; toxicologie de la reproduction et tératologie] d'une nouvelle molécule. Elles permettent la mise en évidence d'effets anormaux ou indésirables qui peuvent être la conséquence d'une activité pharmacologique exacerbée ou d'une toxicité directe.

Les études de mutagenèses et de toxicité générale aiguë et subaiguë font partie du dossier autorisant les premiers essais cliniques, dits de phase I, chez le volontaire sain (pharmacocinétique, tolérance et activité pharmacologique du produit). Les études de toxicologie générale, subchroniques et chroniques, associées aux études de la reproduction et de tératogenèse, conduisent à la réalisation des essais cliniques de phase II (efficacité du produit sur une petite population et recherche de doses), puis complétées par les études de cancérogenèse à ceux de la phase III (réalisation d'études « pivot »).

La réglementation

Le dispositif législatif et réglementaire français fixe le cadre et les règles de conduite du DE dans notre pays. En accord avec les directives et recommandations correspondantes de la Communauté Européenne (CE), il s'applique à l'expérimentation animale en général et aux études précliniques en particulier. Au quotidien, le livre de chevet de tout DE se doit d'être les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL; Arrêté du 14 mars 2000). Les Good Laboratory Practice Regulations (GLP),

émanant de la Food and Drug Administration (FDA) américaine et publié au Federal Register le 22 décembre 1978, sont à l'origine de nos BPL. Ces principes de GLP ont été adoptés par l'OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) en 1981, puis par la France en 1983 et la CE en 2004. Il faut également mentionner les textes de l'ICH (International Conference on Harmonisation) d'harmonisation des législations européennes, américaines et japonaises pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain. Les références des principaux textes réglementaires sont présentées dans la rubrique « Bibliographie » de cet article. L'application des BPL est contrôlée par un département d'Assurance de Qualité (AQ), interne à chaque site d'essai, site qui est soumis, par ailleurs, à une inspection régulière de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

RÔLE DU DIRECTEUR D'ÉTUDE

Définition de la fonction et du rôle du directeur d'étude

Les BPL définissent le DE comme la personne responsable de la conduite générale de l'étude, qui assume la responsabilité finale de son déroulement scientifique. Il est le point central, unique, de contrôle de l'étude. Devant exercer des fonctions de coordinateur, le DE doit posséder, outre une solide formation technique, une aptitude particulière à la communication et à la résolution de problèmes, ainsi que des talents de gestionnaire. Pour chaque étude, il est de la responsabilité de la Direction du laboratoire de désigner un DE possédant la formation, les qualifications et l'expérience requises.

Le rôle du DE est d'assurer le contrôle des aspects scientifiques, administratifs et réglementaires de l'étude en coordonnant les contributions de la Direction, du personnel scientifique et technique, ainsi que celles du programme d'AQ.

Rôle du Directeur d'Étude sur le plan scientifique

Sur le plan scientifique, le DE est responsable de la conception du plan (ou protocole) de l'étude et de son approbation. Il doit superviser la collecte des données et leur analyse, ainsi que l'établissement du rapport et tirer les conclusions générales de l'étude, en coordination avec les autres scientifiques impliqués dans l'étude. D'une manière schématique, ce plan d'étude, après identification par un titre descriptif et par l'énoncé de la nature et de l'objet de l'étude, doit renseigner sur le système d'essai, l'élément d'essai et les examens à réaliser.

Pour les études réalisées chez l'animal de laboratoire, le DE doit caractériser le système d'essai retenu (espèce, race ou souche, variété, origine, poids, nombre, sexe, âge, etc.) et justifier son choix. Celui-ci repose principalement sur les exigences réglementaires, les connaissances de la classe thérapeutique du produit testé, de ses propriétés pharmacologiques, de données antérieures d'études exploratoires, de l'expérience du laboratoire

(banques de données, etc.) Les conditions d'hébergement ainsi que la nature de l'aliment, eau de boisson et sciures, doivent être adaptées à l'étude et mentionnés au protocole.

L'élément d'essai (produit testé) doit être caractérisé. Le choix du véhicule et/ou de la substance témoin (*control*) doit être mentionné (choix basé sur les résultats des études de solubilité et de cinétique du produit testé). Le DE doit s'assurer de la stabilité du produit et des formulations qui seront administrées. Le choix des doses (exprimées en mg/kg/jour) repose sur les données précliniques antérieures de pharmacodynamie, de pharmacocinétique et d'études exploratoires déjà disponibles, ainsi que sur l'exposition anticipée chez l'homme. Voie et volume d'administration sont déterminés en fonction de la voie d'administration prévue en clinique, du système d'essai retenu et de la solubilité du produit testé dans le véhicule aux concentrations recherchées.

Le DE doit déterminer et indiquer la chronologie de l'étude, les matériels, les méthodes, la nature et la fréquence des analyses, des mesures, des observations et des examens à réaliser, ainsi que le cas échéant, les méthodes statistiques à employer. Parmi les examens de base classiquement retenus du vivant de l'animal (phase *ante mortem* de l'étude), nous pouvons citer l'examen clinique, la pesée des animaux, les mesures/estimations de la consommation de nourriture et/ou d'eau de boisson, les examens ophtalmologiques, la réalisation d'électrocardiogrammes (chez les non-rongeurs), la détermination de la toxicocinétique du produit, ainsi que les analyses hématologiques, biochimiques et urinaires dont les paramètres, dits de routine, peuvent être complétés, à la demande du DE, en fonction des effets attendus du produit testé. A la phase *ante mortem* succède la phase *post mortem* de l'étude. Le DE doit déterminer les modalités de l'autopsie, les organes à prélever et/ou à peser et les tissus devant être préparés pour examen microscopique. Les listes de ces examens *ante* et *post mortem* ne sont pas exhaustives mais sont représentatives de ce qui est fait en routine, principalement dans les études de toxicologie générale.

Après démarrage de l'étude, le DE doit superviser, d'un point de vue scientifique, la collecte des données et décider de tout résultat aberrant. Toute modification délibérée dans les examens à réaliser doit être indiquée et justifiée dans un amendement signé et daté par le DE, puis distribué aux personnes impliquées dans l'étude. Les déviations au protocole doivent être entérinées, explicitées et datées par le DE; ce dernier approuve, si nécessaire, les actions correctives prises et conclut sur l'effet de ces déviations sur le bon déroulement de l'étude. La supervision de la conduite de la phase *ante mortem* et l'interprétation scientifique des résultats est confiée à un toxicologue et ceux de la phase *post mortem* à un pathologiste. Le DE est, le plus souvent, l'un des deux. Cette interprétation est basée sur la comparaison des valeurs recueillies chez les animaux traités avec leurs propres valeurs obtenues avant le début de l'administration du produit, et/ou avec celles obtenues chez les animaux témoins de l'étude aux mêmes temps d'examen, et/ou avec celles des contrôles historiques, pour la tranche d'âge correspondante, déjà

enregistrées dans la banque de données du site d'essai. Le traitement statistique des données peut constituer une aide. L'évaluation finale revient au DE, en accord avec les scientifiques impliqués dans l'étude. Il est alors de la responsabilité du DE d'établir un rapport d'étude, qui rend compte de manière complète, fidèle et précise de l'étude et de ses résultats et d'en tirer les conclusions sur les effets liés au produit testé, les doses maximales tolérées, l'absence d'effet adverse, etc.

Rôle du Directeur d'Étude sur le plan administratif

Sur le plan administratif, le DE doit solliciter auprès de la Direction les ressources nécessaires en personnel, équipements et installations et veiller à ce que ces ressources soient adéquates et disponibles pour son étude. Le DE doit également s'assurer de la commande du système d'essai, de sa réception, de l'affectation à son étude; il en est de même pour les éléments d'essais et de référence. Ce travail administratif peut être particulièrement lourd dans les études dites multi-sites, faisant intervenir des sites géographiquement éloignés ou relevant d'organismes différents. Le point critique étant la communication, la voie hiérarchique et la répartition des tâches doivent être clairement définies et consignées par écrit. Lors de la rédaction du protocole, doivent être mentionnés les dates des phases importantes du déroulement de l'étude, les noms et adresses du donneur d'ordre, du site d'essai, des scientifiques impliqués et du DE; toute modification doit être indiquée et justifiée dans un amendement, daté et signé par le DE. Après achèvement de l'étude (conclusion comprise), le DE doit veiller à ce que le plan de l'étude, le rapport final, les données brutes et les pièces justificatives soient transférés aux archives. Enfin, le DE en signant et datant le protocole et le rapport final, approuve le premier et endosse la responsabilité de la validité des données.

Du point de vue personnel technique, le DE doit veiller à ce que les personnes affectées à l'étude possèdent bien les compétences techniques requises pour la réalisation des examens demandés par le protocole. Une formation spéciale peut être demandée avant le début de l'étude. Il est de la responsabilité du DE de distribuer le protocole d'étude à tout le personnel technique et scientifique impliqué et de s'assurer de sa compréhension. D'autre part, lorsque la manipulation du produit, des formulations, du sang et dérivés des animaux traités, demande des procédures particulières, le DE doit en préciser la nature, les modalités à suivre et s'assurer que les personnes concernées ont pris connaissance des risques et des protections à prendre. Les équipements pour examen de routine ne posent généralement pas de problèmes; le DE doit cependant s'assurer que les systèmes informatisés conviennent à l'objectif recherché et ont bien été validés. La détermination d'un paramètre particulier peut nécessiter la commande, la réception, la validation d'un nouvel appareil qui doit être opérationnel pour le démarrage de l'étude. Des modifications peuvent s'imposer et concerner les installations lors des études de routine, par exemple de l'unité animalerie (modification de paramètres environnementaux, de

l'ingestat, de l'allotissement des animaux, etc.), les pièces d'examens spéciaux (réalisation d'électrorétinogrammes, de tests neurologiques, etc.) ou de pharmacie (manipulation du produit testé et des formulations sous conditions particulières), etc. Dans ces cas aussi, toute modification spécifique doit faire l'objet d'une demande du DE auprès du responsable du service concerné et sa mise en place doit être vérifiée.

Rôle du Directeur d'Étude sur le plan réglementaire

En accord avec les BPL, toute installation d'essai doit posséder des Modes Opératoires Normalisés (MON) écrits, techniquement validés et approuvés par la Direction, et qui doivent assurer la qualité et l'intégrité des données obtenues au cours de l'étude. Ces MON portent sur les éléments d'essai et de référence; les appareils, matériels et réactifs; l'enregistrement, le stockage et la consultation des données; l'établissement des rapports; les systèmes d'essai; les procédures d'assurance de qualité, etc.

Lors de la rédaction du protocole, le DE doit vérifier que toutes les MON nécessaires au bon déroulement de son étude sont bien disponibles. Dans le cas contraire, une procédure hors routine, spécifique à l'étude, peut être rédigée, datée et signée par le DE, et distribuée aux destinataires du protocole; le personnel concerné doit suivre une formation adaptée. Avant que le protocole soit signé, le DE doit le transmettre à l'AQ du site pour une première vérification de la conformité de son contenu aux BPL.

Le DE doit décider de son plan d'étude en fonction du but de l'étude, des exigences scientifiques, tout en tenant compte des demandes ou recommandations des textes réglementaires (textes français, de la FDA, l'OCDE et l'ICH) qui indiquent les grandes lignes directrices de la conduite des études précliniques de toxicologie.

Tout au long de l'étude, le DE doit veiller au respect des MON. Tout non-respect conduit à la rédaction de la déviation, entérinée, explicitée et datée par le DE qui approuve, si néces-

saire, les actions correctives prises et conclut à l'effet de cette déviation sur le bon déroulement de l'étude. Ce dernier est contrôlé par l'AQ du site *via* des inspections de phases critiques; le DE doit en prendre connaissance et approuver/indiquer, si nécessaire, les actions correctives.

Le rapport d'étude est également soumis à un contrôle de l'AQ. Le DE doit prendre connaissance des questions soulevées, apporter des réponses ou effectuer des changements quand nécessaire. Le rôle de l'AQ consiste ici en la vérification de la conformité du contenu du rapport avec les demandes du protocole et de ses amendements et avec les données de base obtenues durant l'étude; il n'intervient pas dans l'interprétation scientifique des données. Dans son rapport, le DE doit faire mention du degré de conformité de son étude aux BPL et s'assurer de l'existence d'un statut d'AQ.

CONCLUSION

Ainsi, le rôle du DE dans la conduite de l'évaluation de l'innocuité des médicaments est multiple. Les exigences réglementaires, en faisant du DE la personne responsable de la conduite générale de l'étude, lui attribue de nombreuses fonctions sur le plan administratif et réglementaire. Il assume la responsabilité finale du déroulement scientifique global, ce qui demande de sa part des qualifications tant scientifiques que techniques, une formation et une expérience dans la fonction. En tant que point central unique de contrôle de l'étude, il doit posséder en outre une aptitude particulière à la communication. Son rapport permet d'évaluer la toxicité du produit testé *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal de laboratoire. Mais, selon les structures des unités de recherche du laboratoire pharmaceutique, le DE peut étendre ses fonctions et aider à répondre aux questions que posent les résultats de ses études: quelles sont les marges de sécurité? La toxicité enregistrée est-elle réversible? Existe-t-il un bio-marqueur? Quel en est le mécanisme? Quelle en est l'applicabilité à l'homme? Autant de questions que vont se poser les cliniciens lors de la mise en place des essais chez l'homme.

REMERCIEMENTS

Nos remerciements vont au service Assurance de Qualité du Centre de Recherche MRL de Mirabel, et tout particulièrement à Sébastien Charre (Auditeur) pour l'aide apportée dans la rédaction et la revue de cette présentation.

BIBLIOGRAPHIE

Références des principaux textes réglementaires

Textes réglementaires nationaux

France :

- Arrêté fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, aux essais toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 601 du code de la santé publique du 09 décembre 1996 publié au Journal Officiel de la République Française le 19 décembre 1996.
- Arrêté relatif aux bonnes pratiques de laboratoire du 14 mars 2000, publié au Journal Officiel de la République Française le 23 mars 2000.

Avis aux expérimentateurs qui dirigent et surveillent la réalisation d'essai de sécurité sur les médicaments à usage humain, Journal Officiel de la République Française le 14 juin 2000.

USA :

- U.S. FDA, « Nonclinical laboratory studies, good laboratory practice regulation », 21CFR Part 58, December 1978, amended in 1989.
- U.S. FDA, « Rules and regulations », 21CFR Part 11, 1997.

Textes réglementaires internationaux

CE :

- Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain du 06 novembre 2001, publiée au Journal Officiel des Communautés Européennes le 28 novembre 2001.
- Directive 2004/10/CE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques du 11 février 2004 publiée au Journal Officiel de l'Union Européenne le 20 février 2004.

EMA (European Medicines Agency)/CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) :

- Note for guidance on repeated dose toxicity (CPMP/SWP/1042/99 corr.), 2000.
- Note for guidance on carcinogenic potential (CPMP/SWP/2877/00), 2002.

OECD :

- Directive 2004/10/CE on GLP regulation.

• Series on :

- N° 1, Principles on GLP, revised 1998.
- N° 8, The role and responsibilities of the Study Director in GLP studies, 1999.
- N° 10, The application of the principles of GLP to computerized systems, 1995.
- N° 13, The application of the OECD principles of GLP to the organisation and management of multi-site studies, 2002.

ICH :

• Carcinogenicity Studies :

- S1A Need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals.
- S1B Testing of carcinogenicity of pharmaceuticals.
- S1C (R1) Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals and Limit Dose.

• Toxicity Testing :

- S4 Single dose toxicity tests and duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non rodent toxicity testing).

• Joint Safety/Efficacy (Multidisciplinary) Topic :

- M3 (R1) Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals.

